

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 21 OCT 1998  
WIPO PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

097485292

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin/Deutschland hat eine  
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue [C1(Carboxy) -C6]-Fragmente, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Syn-  
these von Epothilon Epothilonederivaten"

am 9. August 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-  
bole C 07 C und C 07 D der Internationalen Patentklassifika-  
tion erhalten.

München, den 28. September 1998  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

enzeichen: 197 35 574.9

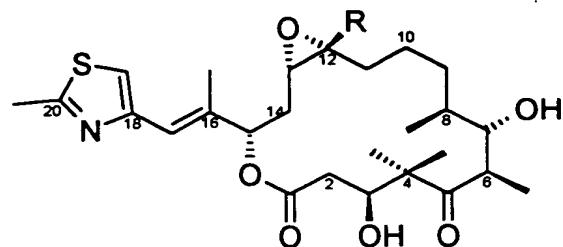
Rixner

# **Neue [C-1(Carboxy)-C-6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilon- derivaten**

5 Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß  
heißt neue [C-1(Carboxy)-C-6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre  
Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonnderivaten

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung von Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

10



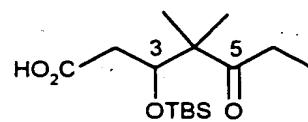
$R = H, CH_3$

15 z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

20

In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 wird die Synthese eines (C1-C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilon-*derivaten* verwendet werden kann,

25



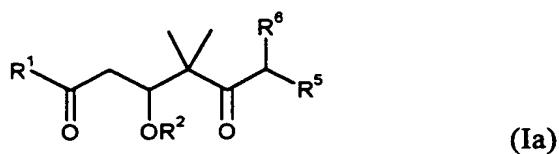
von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Browns Reagenz Allylisopinocamphenylboran (+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) gesteuert.

30 Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung (Ia) ohne Verwendung von chiralen Auxiliaren aus dem in großen Mengen verfügbaren Pantolacton hergestellt werden kann.

Somit betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



worin  $R^1$  Wasserstoff, OH, OR<sup>7</sup>

**R<sup>7</sup>** C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, bedeutet,

## R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

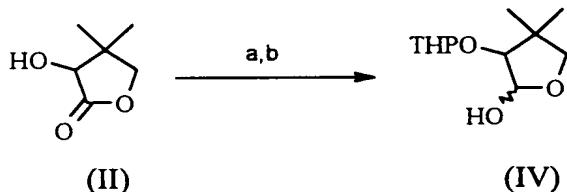
15  $R^5$  Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

bedeuten und die Konfiguration am C3 (R), (S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird,

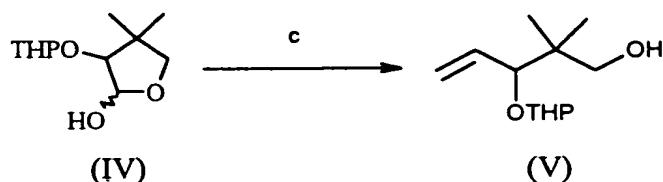
20 dadurch gekennzeichnet, daß

## in einem Schritt 1



25 die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in eine andere geeignete Schutzgruppe R<sup>2</sup> überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (IV) reduziert wird.

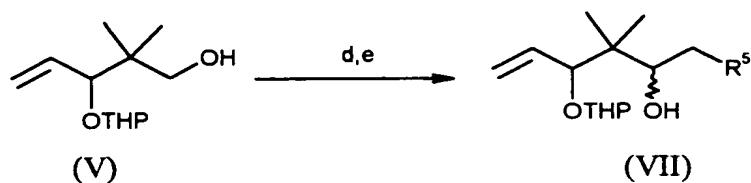
-3-

in einem Schritt 2

5

das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V),  
in einem Schritt 3

10



15

der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel



worin Y Lithium oder MgX

20

X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und

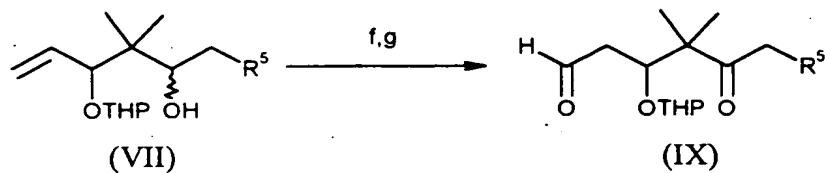
R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl bedeutet,

umgesetzt wird, und

entweder

25

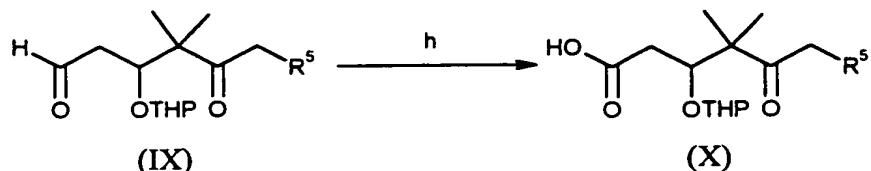
in einem Schritt 4



30

der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorpholino-N-Oxid/Tetrapropylammoniumperruthenat oxidiert werden, und

## **in einem Schritt 5**



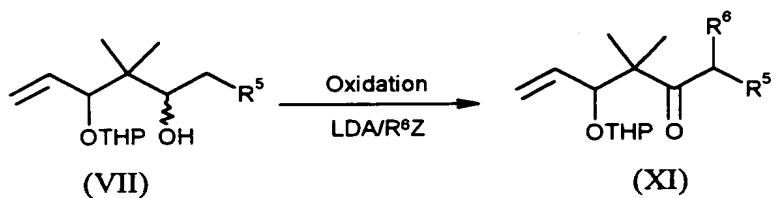
5

der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und gegebenenfalls die Säure verestert wird,

oder

### in einem Schritt 4a

10

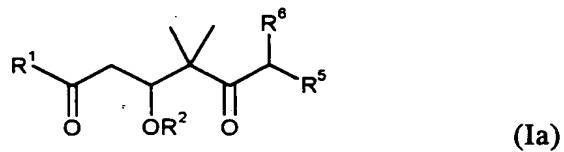


zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R<sup>6</sup>Z

15

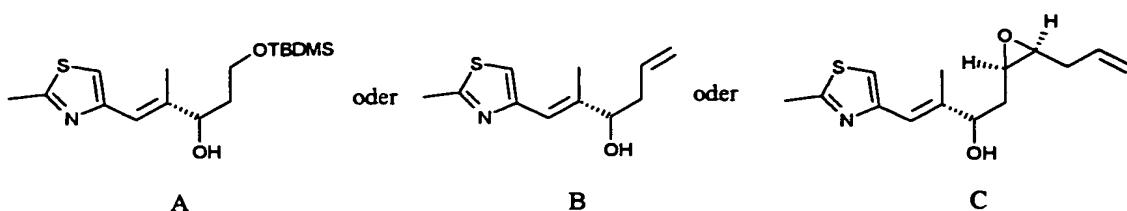
wobei  $R^6 C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl und  $Z$  eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,

alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (IXa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der Formel (Ia)



25 erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.

Als Alkoholteile im Ester sind neben den oben erwähnten Estern auch zum Beispiel die Verbindungen der Formeln A, B oder C



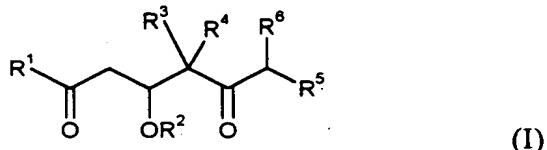
5 von Schinzer et al. , Nicolaou et al. und Danishefsky et al. geeignet, die als Baustein für die Epothilonsynthese verwendet werden können und über die Hydroxygruppe mit der Carbonsäure der Formel Ia verestert werden können.

10 Eine geeignete Abgangsgruppe Z kann ein Halogenatom, p-Toluolsulfonat, oder die Gruppe -OSO<sub>2</sub>B sein, wobei B für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Perfluoralkyl steht.

15 Ein Halogenatom kann Fluor, Chlor, Brom oder Iod sein, wobei Brom und Iod als gute Abgangsgruppen bevorzugt werden.

Unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> zu verstehen.

20 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



25 20 worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, OR<sup>7</sup> wobei R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, bedeutet, R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2 bis 6, R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

30 bedeutet wobei nicht R<sup>1</sup> = OH sein darf, wenn R<sup>2</sup> = tert.Butyldimethylsilyl, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Methyl, R<sup>5</sup> = Methyl und R<sup>6</sup> = Wasserstoff sind, und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon oder Epothilon-  
Derivaten.

Der Disclaimer schließt die bereits von Nicolaou et al. beschriebene Struktur aus.

Als Alkylgruppen R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, und R<sup>6</sup> sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 5 Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppen R<sup>7</sup> sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, 10 Decyl.

Die geeignete Schutzgruppe R<sup>2</sup> kann zum Beispiel ein Ether oder Acylrest sein. Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, 15 Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tri-isopropyl- oder Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, eine durch z.B. Amino- und/oder Hydroxygruppen substituierte Alkanoylgruppe oder auch die Benzyl- und p-Nitobenzylgruppen in Frage.

20 Als Arylrest R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste wie z.B. Phenyl, Naphtyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl-, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch Halogen, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR, -OH, 25 Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> können im Ring bis 14 C-Atome enthalten, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste sind z.B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl bzw. Naphtylethyl. Die Ringe 30 können mehrfach substituiert sein durch Halogen, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen. Als Epothilonderivate sind alle offenkettigen und cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

35 In zu den Beispielen 8-8e analoger Weise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> in der Bedeutung von gemeinsam einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2 bis 6, darstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstände, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

### Beispiel 1

5

**(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan**

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt 10 in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,13$  (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

### Beispiel 2

20

**(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan**

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutyl-25 aluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man lässt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsäze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der 30 Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und  $808\text{ cm}^{-1}$

**Beispiel 3****(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol**

Die Aufschämmung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, lässt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, lässt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

**Beispiel 4****(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en**

Die Lösung von 2,8 ml Oxalylchlorid in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 4,6 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 14,3 ml Triethylamin, lässt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

**Beispiel 5****(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en**

5 Die Lösung von 6,1 g (max. 23,3 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindung in 68 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 11,67 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, lässt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unpolares Isomer:  $\delta$  = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23-1,62 (6H), 1,62-1,88 (2H), 3,41-3,58 (2H), 3,88-4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) polares Isomer:  $\delta$  = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47-1,85 (7H), 3,39-3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

20

**Beispiel 6****Beispiel 7b**

(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder

25 (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

Die Lösung von 1,67 g (6,89 mmol) bzw. 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 5 dargestellten polaren bzw. unpolaren Alkohols in 83 ml bzw. 79 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,2 ml bzw. mit 12,6 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und lässt 1 Stunde 30 reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,5 ml bzw. mit 15,7 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,3 ml bzw. 7,8 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindungen jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) polares Isomer: δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36-1,64 (6H), 1,64-1,94 (4H), 3,41-3,55 (2H), 3,60-3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

5 **Beispiel 7**

**Beispiel 7a (3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptanal**

Die Lösung von 100 mg (0,38 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindungen in 6,2 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb 10 (4A, ca. 80 Kugeln), 66,7 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 6,7 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat.

15 **Beispiel 8**

**(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure**

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man 20 addiert 16 µl Wasser und läßt 5 Minuten nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) 8a in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachröhren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure 25 neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30-2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H) ppm.

30 Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 4 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 5 mit einer Grignardverbindung, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkohols analog zu Beispiel 7 in eine Verbindung 35 gemäß Anspruch 1 überführt werden, beispielsweise in (S)-3-[1-[1-Oxopropyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure. Analog können folgende Verbindungen erhalten werden:

$CR^3R^4$	$R^5$	$R^6$
	Methyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
	Methyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
	Methyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl

	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
	Methyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl

**Beispiel 8a**

**[1*R*-[1*α*(3*S*\*)*,2β*]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]-oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]propanoat**

5 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 8b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24-1,97 (19H), 2,15-2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09-7,27 (5H) ppm.

**Beispiel 8b**

**[1*R*-[1*a*(*R*\*)*,2b*]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]-oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und**

**[1*R*-[1*a*(*S*\*)*,2b*]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]-oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)**

15 Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (*1R-trans*)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und lässt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 8c dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man lässt 1,5 Stunden bei -78°C nachröhren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

20 25 30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0,03 (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30 m (5H) ppm.

**Beispiel 8c****1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd**

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und  
 5 addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine  
 Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 8d dargestellten Verbindung in 80 ml  
 Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin  
 10 hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsge-  
 misch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit  
 Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung,  
 trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Roh-  
 produkts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7  
 mmol, 58%) der Titelverbindung.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,70$  s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H),  
 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

**Beispiel 8d****1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol**

20 Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem  
 Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 8e  
 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30  
 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g  
 25 *tert*.Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C  
 nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydro-  
 gencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit  
 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach  
 Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulen-  
 chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man  
 30 erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,04$  (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

**Beispiel 8e****1,1-Cyclobutandimethanol**

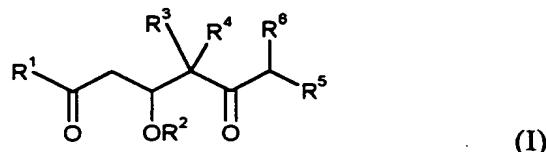
5 Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und adiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 10 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe in Beispiel 8d eingesetzt.

**analoge Beispiele zu 8 - 8e:**

Setzt man in die Reaktionssequenz anstelle von 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester die homologen Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylderivate ein 15 und setzt diese weiter mit den betreffenden Grignard-Reagenzien um, werden die Derivate der Tabelle nach Beispiel 8 erhalten.

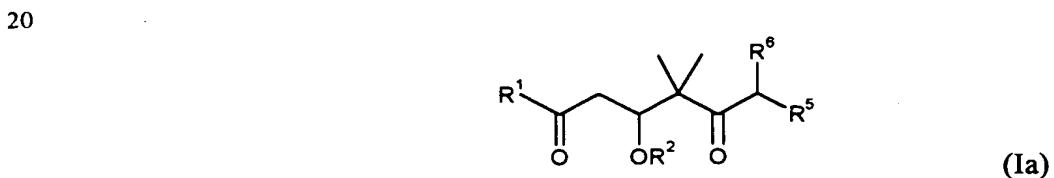
## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

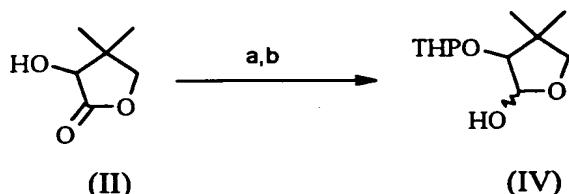


worin  $R^1$  Wasserstoff, OH, oder  $OR^7$ , wobei  
 $R^7$   $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{10}$ -Aralkyl, bedeutet,  
 $R^2$  Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,  
10  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  
 $C_7$ - $C_{10}$ -Aralkyl oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit  
 $m = 2$  bis  $6$ ,  
 $R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl und  
 $R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl  
15 bedeuten,  
wobei nicht  $R^1 = OH$  sein darf, wenn  $R^2 =$  tert.Butyldimethylsilyl,  $R^3 = R^4 =$  Methyl,  
 $R^5 =$  Methyl und  $R^6 =$  Wasserstoff sind.

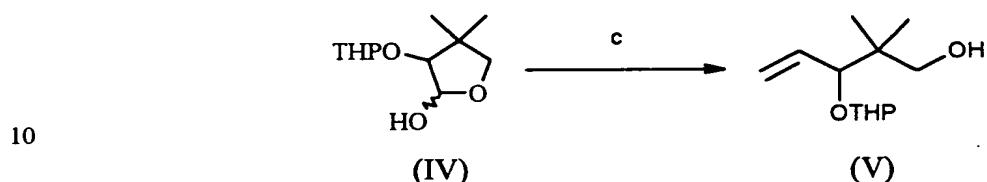
## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



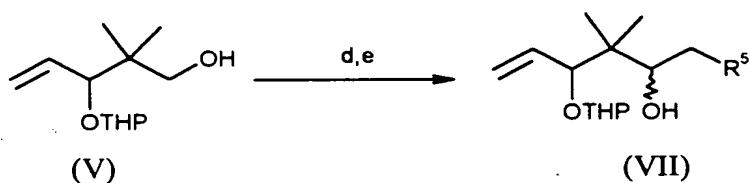
worin  $R^1$  Wasserstoff, OH,  $OR^7$ , wobei  
 $R^7$   $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{10}$ -Aralkyl, bedeutet,  
25  $R^2$  Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,  
 $R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl und  
 $R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl oder  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl  
bedeuten und die Konfiguration am C3 (R), (S) oder ein Gemisch aus beiden sein  
kann, je nachdem welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren  
30 eingesetzt wird,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
in einem Schritt 1



die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in eine andere geeignete Schutzgruppe  $R^2$  überführt und das Lacton bei  $-70^{\circ}C$  mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (IV) reduziert wird,  
 5 in einem Schritt 2



das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V), und  
 15 in einem Schritt 3



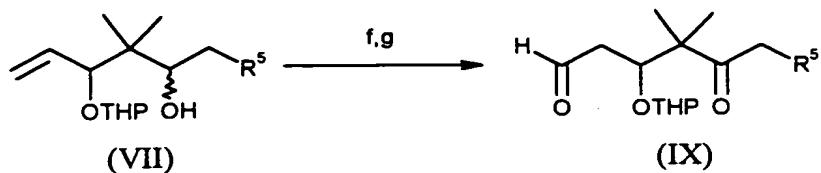
20 der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel



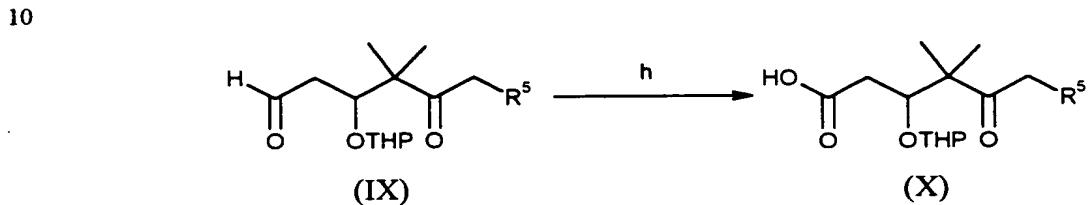
25 worin Y Lithium oder  $MgX$   
 X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und  
 $R^5$  die oben genannte Bedeutung hat,

30 umgesetzt wird, und  
 entweder

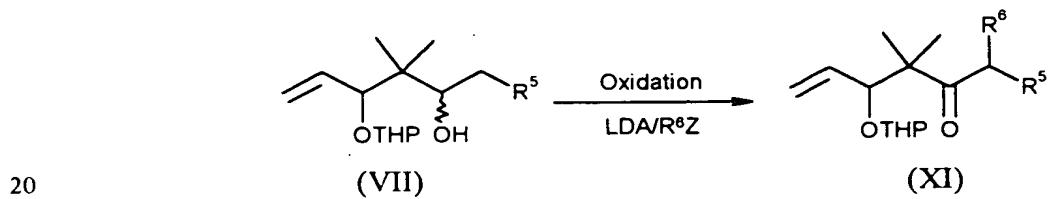
in einem Schritt 4



der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorpholino-N-Oxid/Tetrapropylammoniumperruthenat oxidiert werden, und  
in einem Schritt 5



15 der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und  
gegebenenfalls die Säure verestert wird,  
oder  
in einem Schritt 4a

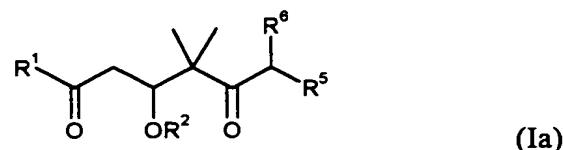


zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R<sup>6</sup>Z

25 wobei R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und  
Z eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,

alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (Ixa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der Formel (Ia)

5

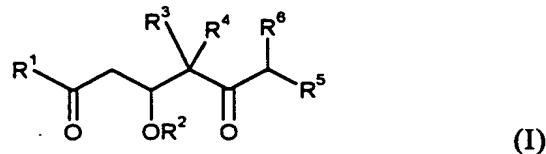


erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.

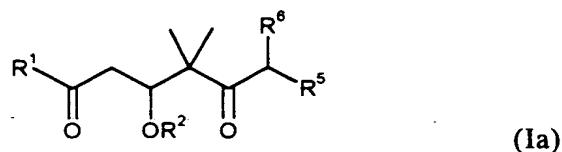
10 3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.

**Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft neue (C1-(Carboxy)-C6)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonederivaten.  
 5 so die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, oder OR<sup>7</sup>, wobei  
 10 R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, bedeutet,  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,  
 C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit  
 m = 2 bis 6,  
 15 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und  
 R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl  
 bedeuten, sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
 allgemeinen Formel (Ia)



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, OR<sup>7</sup>, wobei  
 R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Aralkyl, bedeutet,  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,  
 25 R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und  
 R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl  
 bedeuten.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**